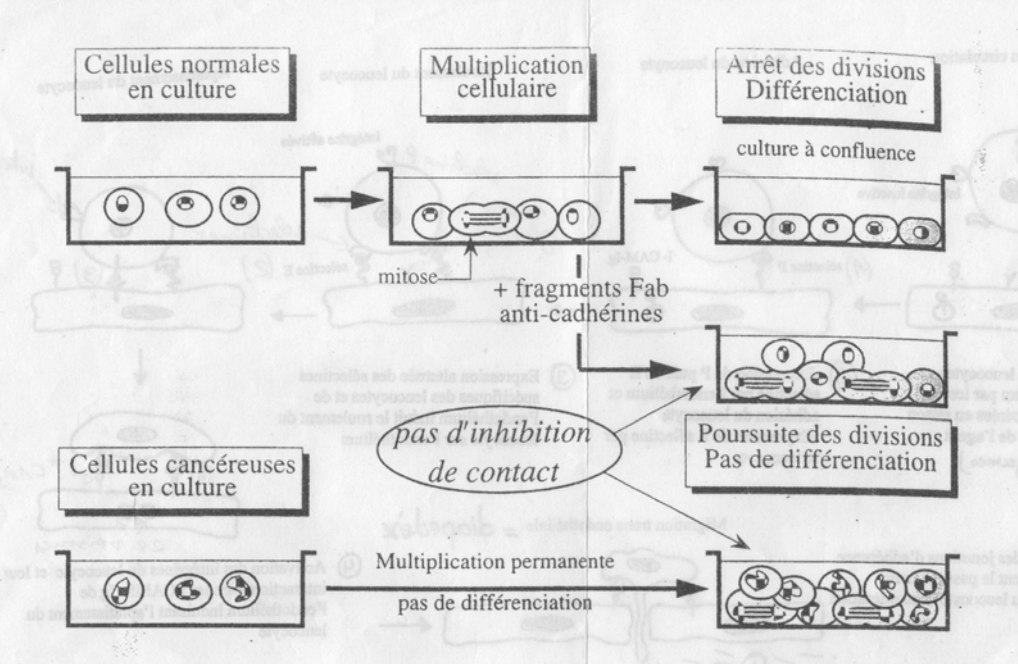
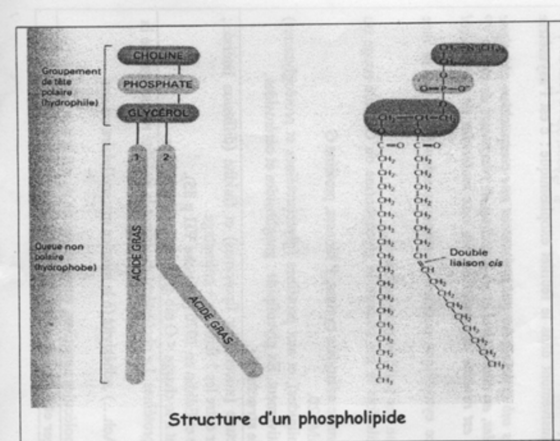
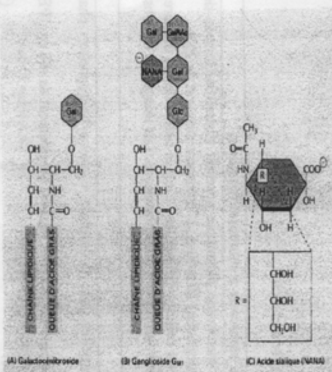
LA MEMBRANE PLASMIQUE A / Aspect ultrastructural

Définition	La mb pl est la structure qui entoure toutes les cellules. Sa complexité structurale lui permet d'assurer de nombreuses fonctions.
Techniques d'étude : Coupe mince T. Répliques ***Schémas 1 et 2.p 43***	Coupe mince : après fixation au tetroxyde d'osmium,contraste et observation au MET membrane plasmique apparait tristratifiée formée de 2 feuillets denses (osmiophiles) externe et interne 20 a 25A + 1 feuillet clair intermédiaire (osmiophobe) 30 a 40 A. L'épaisseur moy. est de 75A ; elle peut varier de 70 a 100A. Cet aspect est commun à toutes les mb d'une même cellule ou cellules différentes : c'est la notion de mb unitaire ou cytomb. Réplique : mb se clive en 2 hémi-mb : 1 hém i-mb exoplasmique et 1 hémi-mb endoplasmique / protoplasmique. Les images de mb obs au MEB montrent des particules globulaires qui correspondent à des protéines.
T. d'isolement	**Schéma 3 p. 43**
Composition chimique et répartiton Schémas 4 (a +b) page 46 + Nouveau schéma	Membrane est composée de lipides, protéines et glucides. *Lipides* : molécules amphiphiles (tête hydrophile + queue hydrophobe= chaine hydrocarbonée). 3 variétés : phospholipides, cholestérol et glycolipides - *phospholipides* : disposés en bicouche, souvent insaturés, parfois chargés négativement comme PS. Ils sont répartis inégalement ds mb ex : PE et PS sont protoplasmiques alors que la PC et sphingomyéline sont externes ; c'est la notion **d'asymétrie chimique.** [Phospholipide / sphingolipide (AG saturé)] - *cholestérol* : présent dans les 2 feuillets,formé d'une tête hydrophile et une zône hydrophobe. - *glycolipides :* formés de chaines d'acides gras + chaines glycosylées. Présents exclusivement dans le feuillet exoplasmique : c'est **l'asymétrie structurale.** *Notion de microdomaines lipidiques ou Rafts ou Radeaux :* ***ce sont des petites zones mb spécialisées qui présentent une composition chimique particulière. Ils sont riches en shingolipides à longues chaines hydrocarbonées saturées, en cholestérol et en protéines de récepteurs de sigaux (P de signalisation) comme les récepteurs de l'Ach... La face cytosolique de ces rafts est revêtue de cavéoline liée aux molécules de cholestérol favorisant l'assemblage et la stabilisation des microdomaines.*** *Protéines* : Selon leur disposition on distingue :- *P. périphériques* situés sur la face cytosolique comme spectrine et ankyrine ou sur la face extracellulaire (exoplasmique) comme fibronectine et laminine . - *P. intégrées* comprennent les protéines transmembranaires et les protéines ancrées à l'un des feuillets membranaires. * les P. transmb sont amphiphiles ; leurs chaines polypeptidiques traversent une seule fois la mb comme la glycophorine du Globule rouge ou plusieurs fois la bicouche comme la bande 3 * *P. ancrées* sont liées à la mb soit par une chaine d'acide gras du coté intracellulaire comme adénylate cyclase, P kinases, protéine G soit par un GPI (glycosyl phosphatydyl inositol) du coté extracellulaire comme la NCAM120. *Glucides* : chaînes glucidiques linéaires ou ramifiées attachées aux acides gras (glycolipides), et aux protéines (glycoprotéines et protéoglycanes) uniquement du côté extr. Ex : galactose, mannose, acide sialique ou NANA chargé négativement. Ex glycolipide : gangliosides et cérérosides. Ils forment le revêtement fibreux ou glycocalyx ou cell coat ; c'est la notion **d'asymétrie structurale**.
Propriétés physico -chimiques	***P. des lipides*** : Les Phospholipides ont des propriétés d'autoassemblage, autofermeture (micelles et liposomes) et fluidité (diffusion latérale ; rotation ; flexion ; bascule ou Flip-flop). Par technique RMN. Cholestérol peut basculer entre les 2 feuillets + colmatage. ***P. des protéines*** : mouvement de diffusion latérale dans la bicouche. Expérience de Frye et Edidin en 1970 **(Planche VII p 35).** ***P. des glucides*** : les chaînes glucidiques attachées aux lipides et aux protéines participent à la charge < O mb grâce à l'acide sialique.
Fonctions	**Lipides** : Phospholipides sont des molécules de base de la mb + servent de solvant aux protéines. Le cholestérol maintient la stabilité mécanique de la mb et diminue sa fluidité **Protéines** : perméabilité (perméases du glucose…) récepteurs de signaux (à l'insuline, Ach…) ,adhésivité (à la matrice extracellulaire ou aux cellules..) **Glycocalyx** : par sa charge négative il contribue au potentiel de mb et au piégeage des molécules nutritives, reconnaissance du soi et non soi…
Archit. moléculaire	Mb pl est une **mosaïque fluide et asymétrique. Schéma 4 a Modèle proposé par Singer et Nicholson en 1972 et actualisé (nouveau dessin).**

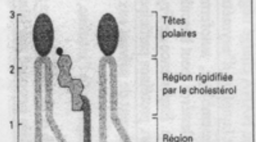

Cellules normales en culture
Multiplication cellulaire
Arrêt des divisions Différenciation
culture à confluence
mitose
+ fragments Fab anti-cadhérines
pas d'inhibition de contact
Poursuite des divisions Pas de différenciation
Cellules cancéreuses en culture
Multiplication permanente
pas de différenciation



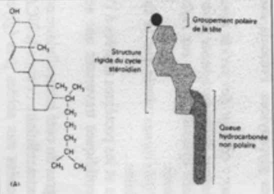
Structure d'un phospholipide



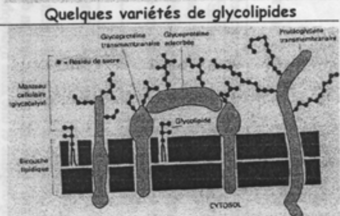
Quelques variétés de glycolipides



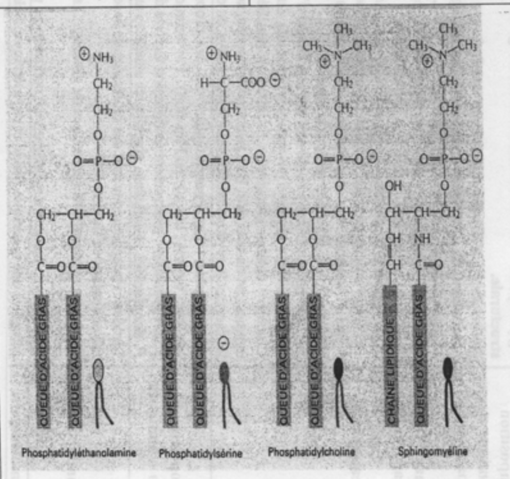
Cholestérol dans une bicouche lipidique



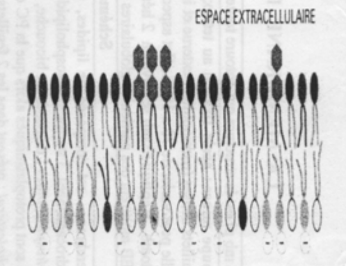
Structure du cholestérol



Glycoprotéines et Protéoglycanes membranaires



Les quatre phospholipides principaux des membranes plasmiques des mammifères



Distribution asymétrique des phospholipides et des glycolipides dans la bicouche lipidique des hématies humaines.

MEMBRANE PLASMIQUE **A/ ULTRASTRUCTURE (suite)**

DIFFERENCIATIONS MORPHOLOGIQUES

Différenciations Morphologiques

(Schémas bloc diagramme)

Différenciations apicales ou les microvillosités : *Schéma 5 p.45*
Les microvillosités sont des expansions (évaginations) membranaires recouvertes de glycocalyx surtout à leur apex ; leur axe est occupé par des MF d'actine. Rôle : ↗ de la surface d'échange.
Si les Mv ont la même dimension : plateau strié. Ex Entérocytes
Si les tailles sont différentes : bordure en brosse. Ex cellules rénales
Si Mv sont très longues très irrégulières : stéréocils Ex cellules de l'épididyme.

Différenciations basales ou Invaginations: *Schéma 6 p.47*
Les invaginations st des déformations mb internes basales, riches en mitochondries. Rôle : ↗ de la surface d'échanges.
Ex : cellules rénales

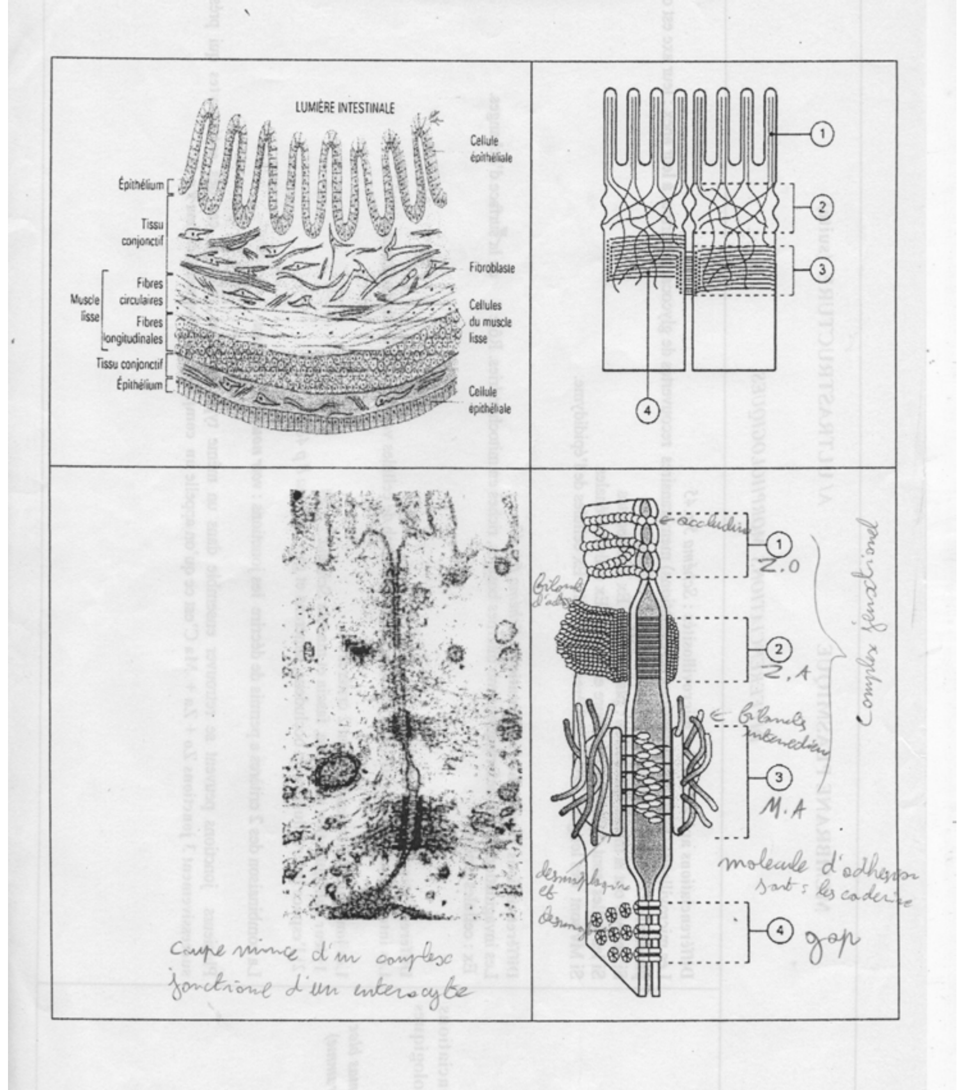
Différenciations latéro-basales :
Les interdigitations latérales sont des interpénétrations mb de cellules voisines. Ex les épithéliums

Les jonctions sont classées selon 2 critères :
1) leur configuration en zonula, fascia et macula *Schéma 7 p 48*
2) l'espace intercellulaire en occludens, adhèrens et gap *Schéma 8 p 48*

La combinaison des 2 critères a permis de décrire les jonctions : ***voir nouveau Tableau***

Plusieurs jonctions peuvent se retrouver ensemble dans un même type cellulaire ; c'est le cas des entérocytes qui présentent successivement 3 jonctions Zo + Za + Ma C'est ce qu'on appelle un complexe jonctionnel. ***Schéma 9 p 49.***

Les Jonctions Intercellulaires

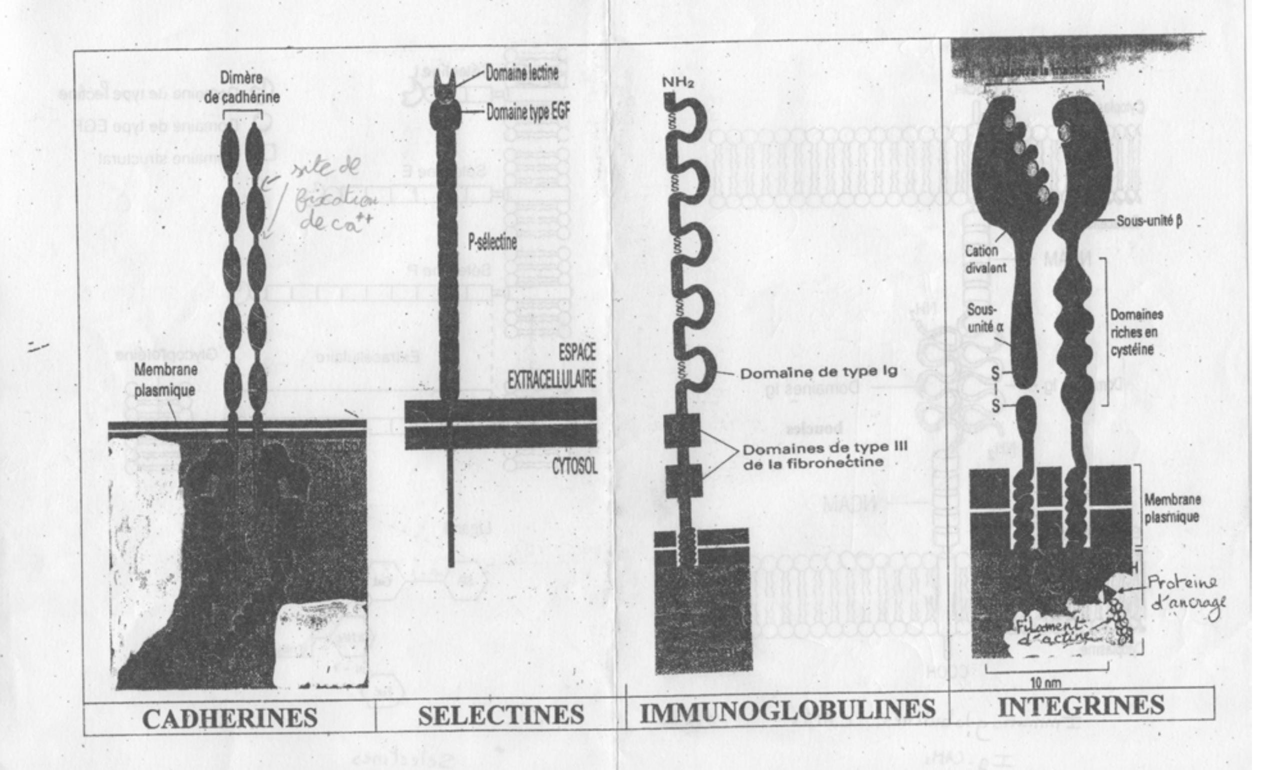


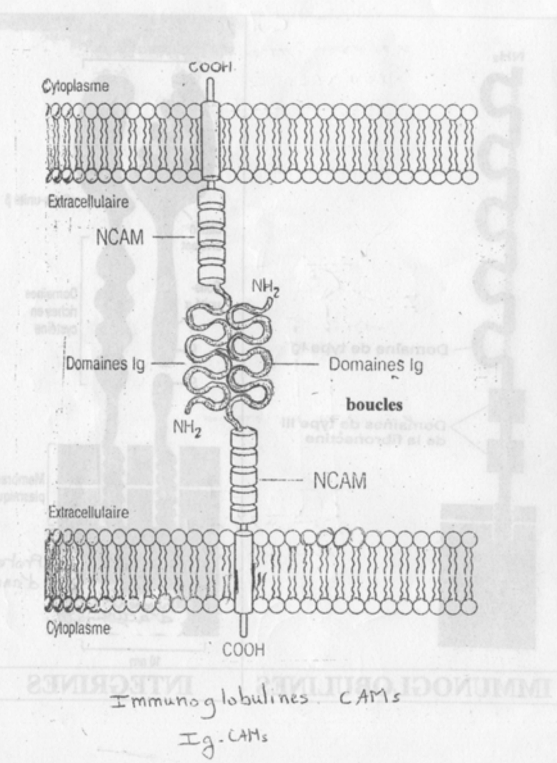
Coupe mince d'un complexe jonctionel d'un entérocyte

LA MEMBRANE PLASMIQUE			B / L'ADHESIVITE CELLULAIRE			
Matrice extracellulaire : **ensemble de molécules sécrétées par les cellules d'1 tissu donné occupant les espaces intercell.ou formant lame basale ds les épilthéliums.** ***(Schéma p72).*** Les cellules adhérent au substrat (substrat = cellule ou Matrice Extracellulaire) par des **SAMs** et entre elles souvent par **CAMs (*Schéma p 73).***						
Superfamille	**Structure biochimique (nouvelle planche)**	**Interaction Ca^{++}**	Liaisons (Schéma p73)	**Types et localisation cellulaire**	**Caractéristique**	**Rôles**
CAMs Cadhérines	- Glycop transmb à domaine extracel. liant le Ca^{++} -Partie centrale rattachée à la mb pl - domaine intracellulaire est liée au cytosquelette par l'intermédiaire des caténines α + caténines β	**oui**	**Homophilie** : Liaison intercellulaire avec CAMs de même type. **Homotypie** Liaison entre 2 cellules de même type.	*E Cadhérine* :T. épithéliaux : ***desmosomes et za schéma p 74+ nv planche*** *N Cadhérine* : Neurones et cellules cardiaques *L Cadhérine* : hépatocytes *P Cadhérine* : Placenta	Présentes en permanence	- construction des tissus et du corps entier - liens transmembranaires connectant les cytosquelettes d'actine corticaux (maintien de la polarité cellulaire) -régulation de la croissance cellulaire = inhibition de contact (**nouvelle planche**)
CAMs Sélectines	Glycoprotéines transmb à domaine extracellulaire se liant à motifs glucidiques des glycoprotéines et phospholipides d'autres mb cellulaires.	**oui**	**Hétérophilie** : Liaison intercellulaire avec molécules d'adhésivité de type ≠ **Hétérotypie** Liaison entre 2 C. de types ≠	*P et E Sélectines* : Cellules endothéliales vasculaires *L Sélectines* : plaquettes sanguines et Leucocytes	Ne sont pas présentes en permanence à la surface mb mais à l'intérieur de la cellule ds les mb de vésicules intracellulaires Réalisent des liaisons très spécifiques mais brèves	- migration des leucocytes durant les phénomènes inflammatoires ***(nouvelle planche)*** - régulation de la croissance cellulaire = inhibition de contact **(nouvelle planche)**
CAMs Immuno-globulines (Ig CAMs)	Glycoprotéines transmb à 5 boucles extracellulaires comme pour les anti-corps Ig.	**non**	**Homophilie Homotypie** ou **Hétérophilie Hétérotypie**	*N CAMs* : liaisons Neurone-neurone ou neurone - C musculaire *Ng CAMs* : liaisons cellules gliales-neurones *I CAMs* : C. endothéliales et Leucocytes	S'expriment lors de la différenciation cellulaire.	- à la synaptogénèse et formation du système nerveux central = ***N CAMs*** - à la neurogénèse = ***Ng CAMs*** - au cours de l'inflammation = ***I CAMs (Schéma p78)***

SAMs Intégrines Schéma p31 + Planches jonctions	Glycoprotéines à 2 sous unités α et β. - α se lie au Ca^{++} et au ligand - β se lie soit : * aux MF d'actine indirectement par les talline, vinculline, α actinine dans les contacts focaux aux Filaments intermédiaires dans les hémidesmosomes	**Oui**	**Hétérophilie Hétérotypie**	**dans les hémidesmosomes au pôle basal des cellules épithéliales** = *Récepteur de laminine* ***Mb pl des plaquettes sanguines*** = *Récepteur de fibronectine de la MEC ou Récepteur de fibrinogène* **Dans les cellules amiboïdes (voir cours cytosquelette =** *Contacts focaux*	agissent comme des **récepteurs** aux molécules de la lame basale et à d'autres molécules	-Adhérence cellules à la matrice extracellulaire **(schémas p71 et 72)** - Migration embryonnaire -Morphogénèse et embryogénèse -Cicatrisation **(Planche V p 78)** -Contrôle de la division cellulaire
	Pathologies	- *Maladie de Glanzmann :* saignement continu du patient car absence d'1 ou 2 s/u intégrines des plaquettes sanguines et donc pas de caillot sanguin -*Phénomènes néoplasiques* : **schéma couleur p 32** mobilité anormale des cellules qui se détachent suite à 1 modification ou perte de leur intégrines. Les cellules ne subissant aucun contrôle de leur division prolifèrent et se métastasent localement (tumeur bénigne ou se déplacent avec le circuit sanguin vers d'autre territoire cellulaires = tumeur maligne)				
SAMS Non Intégrines	Glycoprotéines et Protéoglycanes	**non**	**Hétérophile Hétérotypique**			

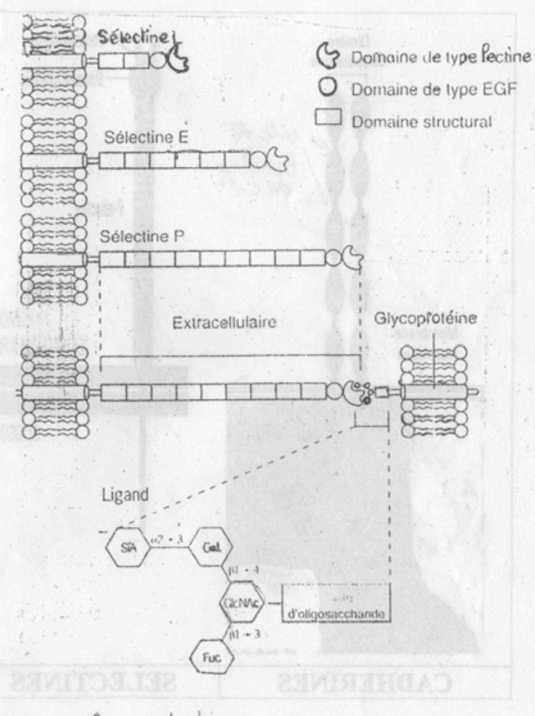
- toutes des glycoprotéine transmembranaire





Immunoglobulines CAMs

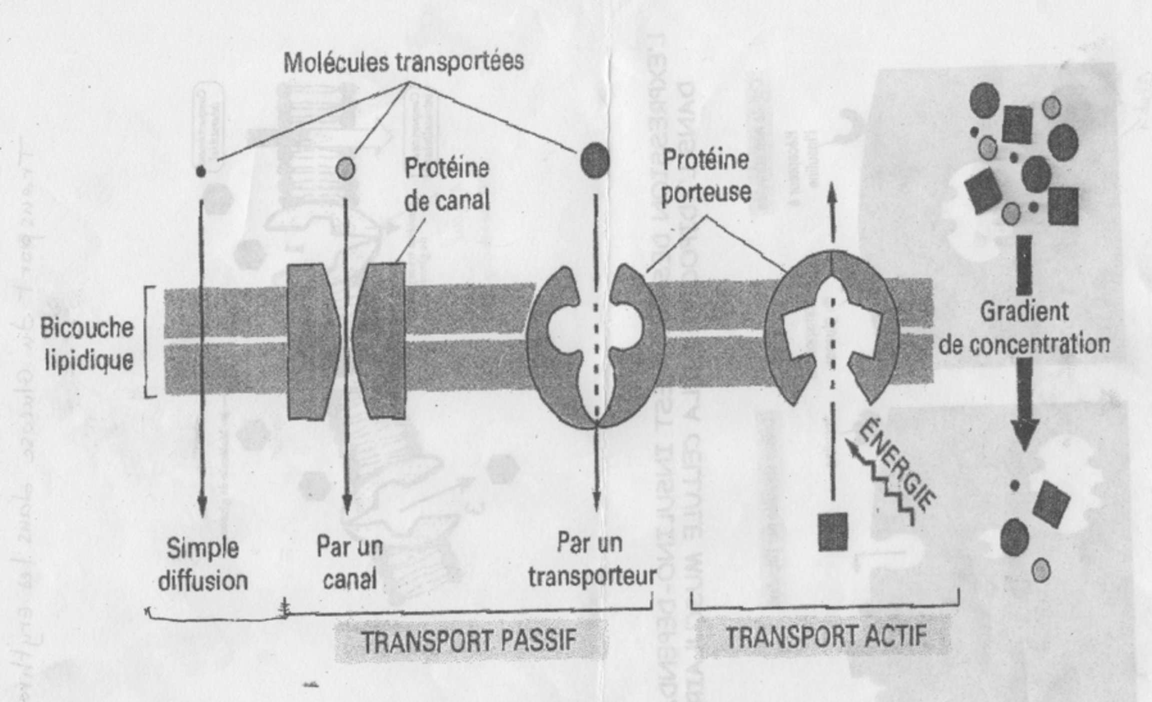
Ig-CAMs



Selectines

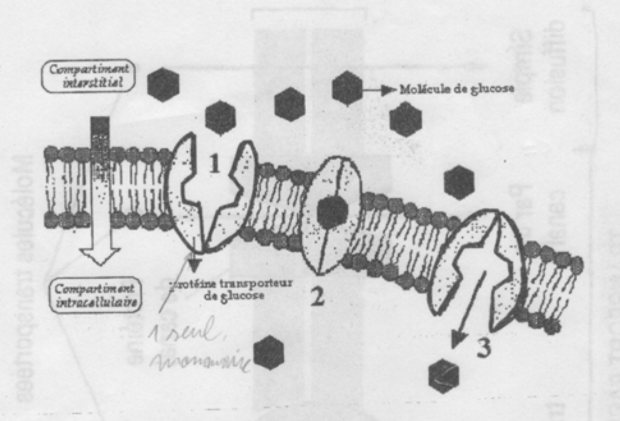
LA MEMBRANE PLASMIQUE B/ LA PERMEABILITE

DEFINITION	La membrane plasmique est une frontière qui sépare le hyaloplasme du milieu extracellulaire. Elle assure entre ces deux milieux un transport spécifique (nombreux systèmes) et sélectif (choix de molécules nécessaires) de molécules variées et de taille diverses. Cette perméabilité peut se faire par deux processus : un transport perméatif et un transport cytotique.			
MODALITE DE TRANSPORT **(Caractéristiques)**	TRANSPORTS PERMEATIFS - Ne déforment pas la membrane - Passage direct d'un milieu cellulaire à 1 autre / Jamais enfermé dans des vésicules - Molécules et ions transportées de faible PM - Sans intervention du cytosquelette - Peuvent ou non consommer de l'énergie		TRANSPORTS CYTOTIQUES - Déforment la mb plasmique - Matériaux emballés dans des vésicules /vacuoles (macrophages) - Molécules transportées de PM élevé comme bactéries, LDL .. - Intervention du cytosquelette pour le transport des vésicules vers les différents compartiments membranaires - Consomment de l'énergie	
TYPES DE TRANSPORT **(Critères)**	PASSIFS Sans consommation d' E. Sens du gradient	ACTIFS Avec consommation energ Contre gradient .	ENDOCYTOSE Entrée de molécules ou ~~de~~ microorganismes	EXOCYTOSE Sortie de molécules ou de microorganismes (virus..)
CLASSIFICATION **ET** MOLECULES CONCERNEES	**Diffusion simple : gaz respiratoires (CO_2, O_2) ; NO, alcools, anesthésiques…..** *(Schéma 10 p54 + additif)* Diffusion facilitée (- *perméases* pour acides amines . Glucose nommées Glut *Glut 1 GR / Glut 2 C. intest Foie+rein / Glut 4 adipocyte et C. musculaire* ***(voir tableau)*** - *aquaporines (AQP)* = echanges hydriques Cel. rénales régulées par vasopressine - *canaux* pour ions : Na^+, Ca^{++}, K..). Il existe 2 types de canaux : ***-potentiel voltage dépendants*** ***-ligands dépendants*** ***(voir cours récepteurs mb).***	**Transport actifs primaires = consommation energie sous forme ATP .** Ex : Pompe Na^+/ K^+ *(nouvelle planche)* **Transports actifs secondaires ou le co-transport = l'énergie est un gradient ionique sodique. 2 modèles :** ***Symport*** : glucose / Na^+ des Enterocytes *(Schéma16 p. 84)* ***Antiport*** : Ca^{++} / Na^+ des cellules cardiaques *(Schéma15 p. 83)*	**Endocytose par récepteurs dépendante de la clathrine :** permet l'entrée dans la cellule de : **- LDL** **- Hormones polypeptidiques** **-Ac maternels vers le bebe lors de la lactation** **Voir Pathologie Récepteurs LDL**	**Il existe 2 formes :** **-Exocytose constitutive** **-Exocytose regulée** (Voir cours Système Endomembranaire)

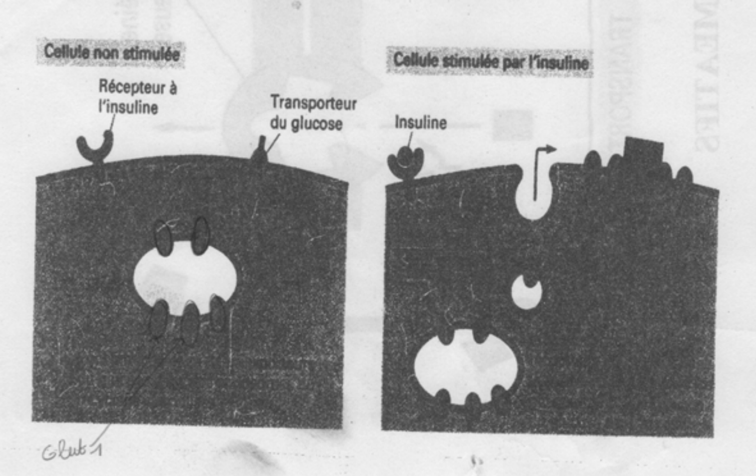


LES TRANSPORTS PERMEATIFS

Transport du Glucose dans les Erythrocytes

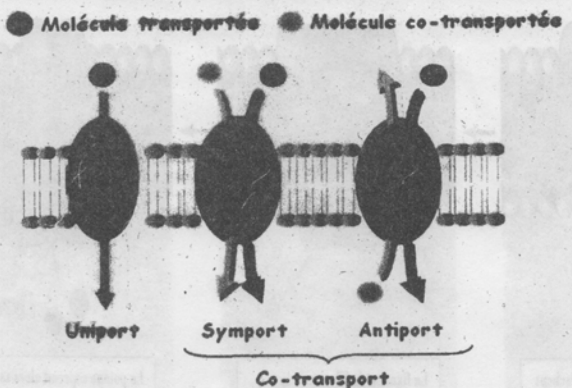


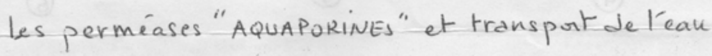
L'EXPRESSION DES Glut 4 EST INSULINO-DEPENDANTE DANS L'ADIPOCYTE ET LA CELLULE MUSCULAIRE



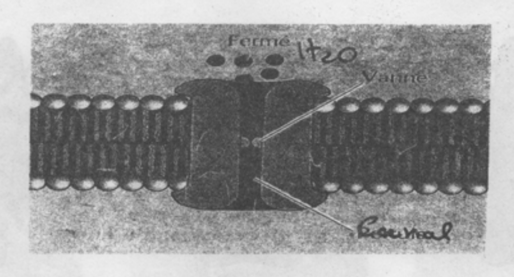
Activité ATPasique et transport des ions
Cas de la Pompe Na^+/K^+ dépendante

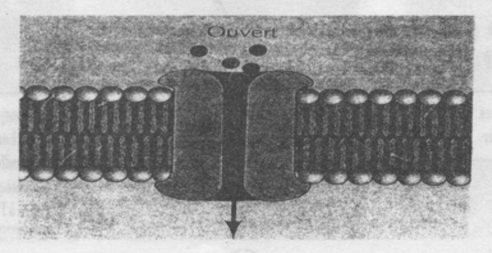
LES TYPES DE PROTÉINES TRANSPORTEUSES



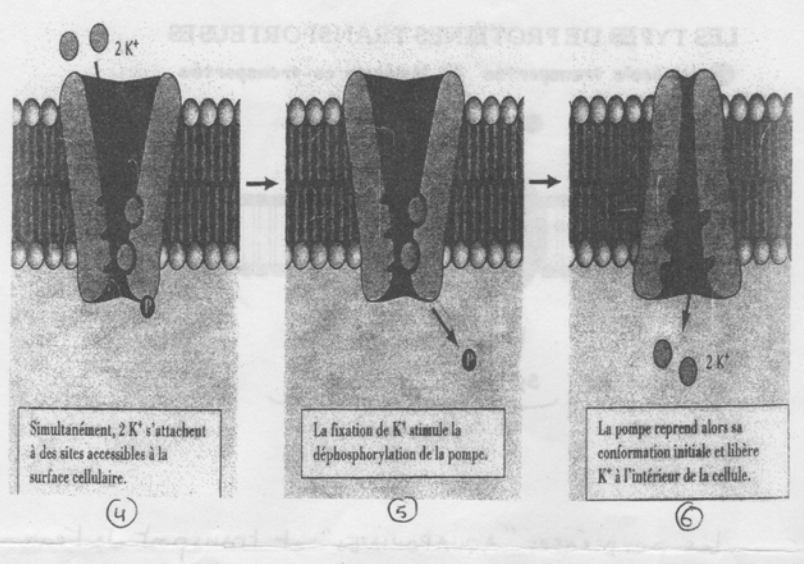


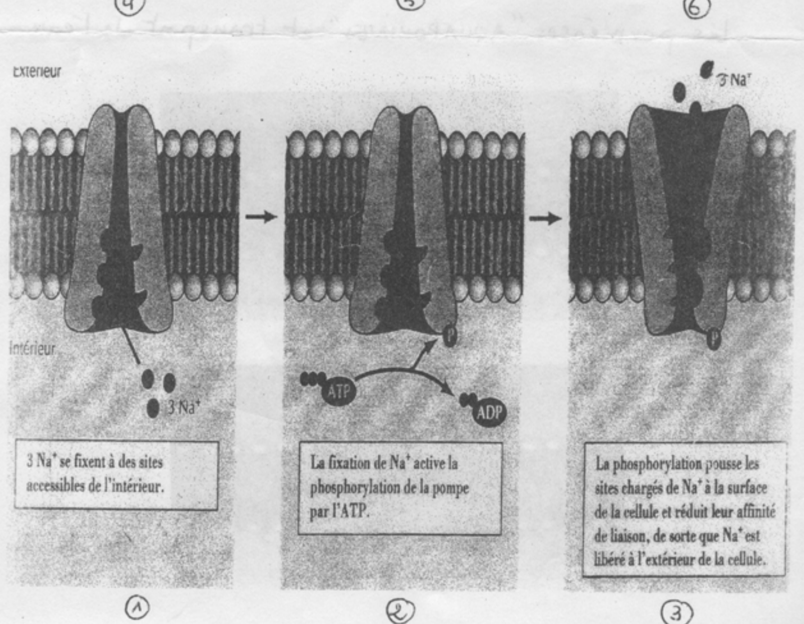
les perméases "AQUAPORINES" et transport de l'eau



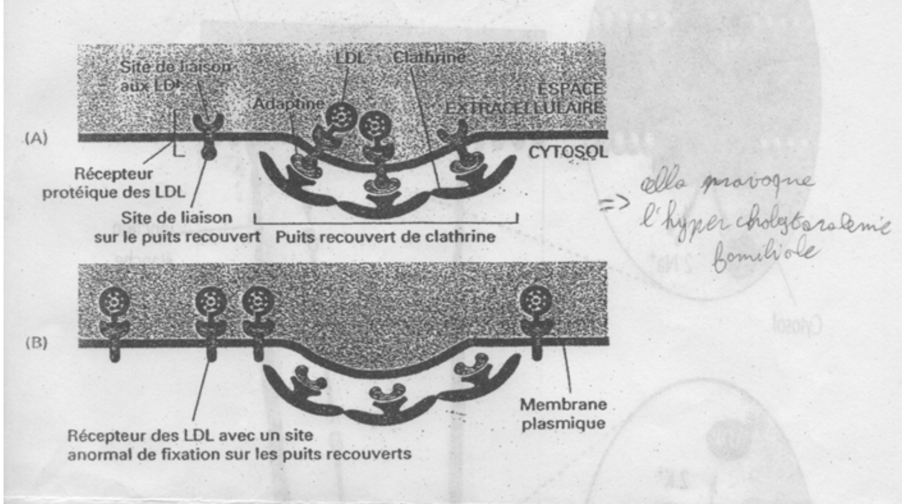


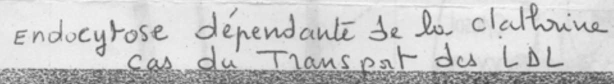
Activité ATPasique et Transport des ions
Cas de la Pompe Na^+/K^+ dépendante

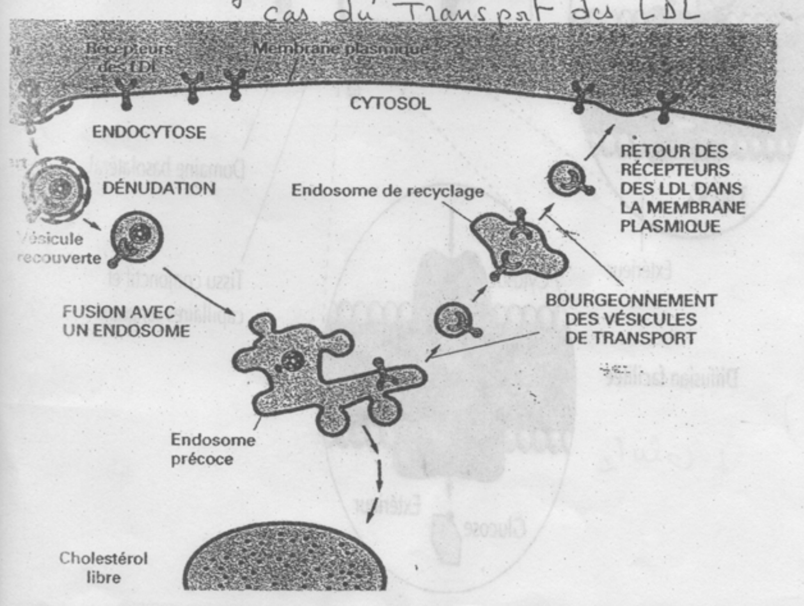


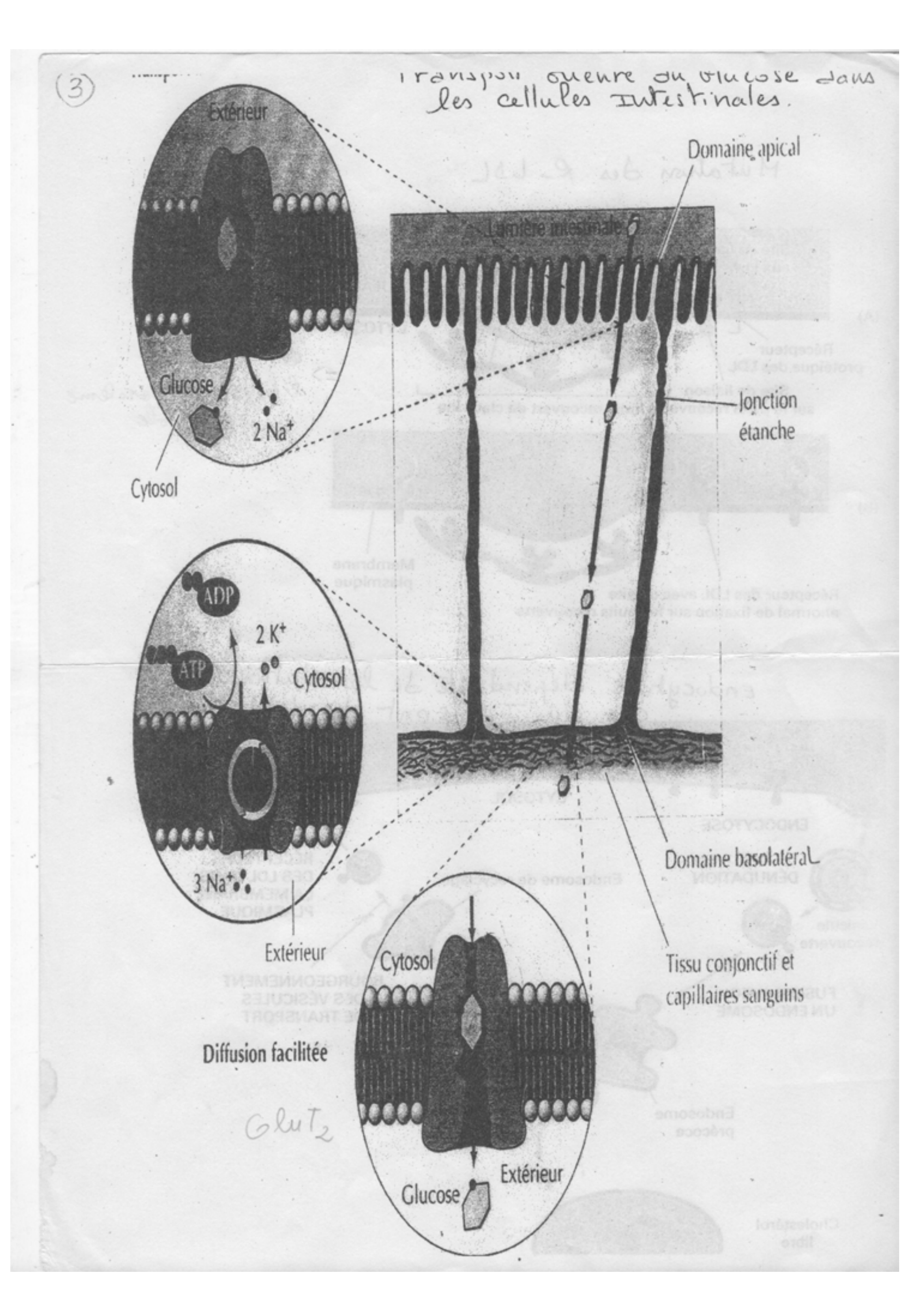


Mutation des R-LDL









(3)
Transport actif du glucose dans les cellules intestinales.
Extérieur
Glucose
2 Na+
Cytosol
Domaine apical
Lumière intestinale
Jonction étanche
ADP
ATP
2 K+
Cytosol
3 Na+
Extérieur
Domaine basolatéral
Tissu conjonctif et capillaires sanguins
Cytosol
Diffusion facilitée
GluT2
Extérieur
Glucose

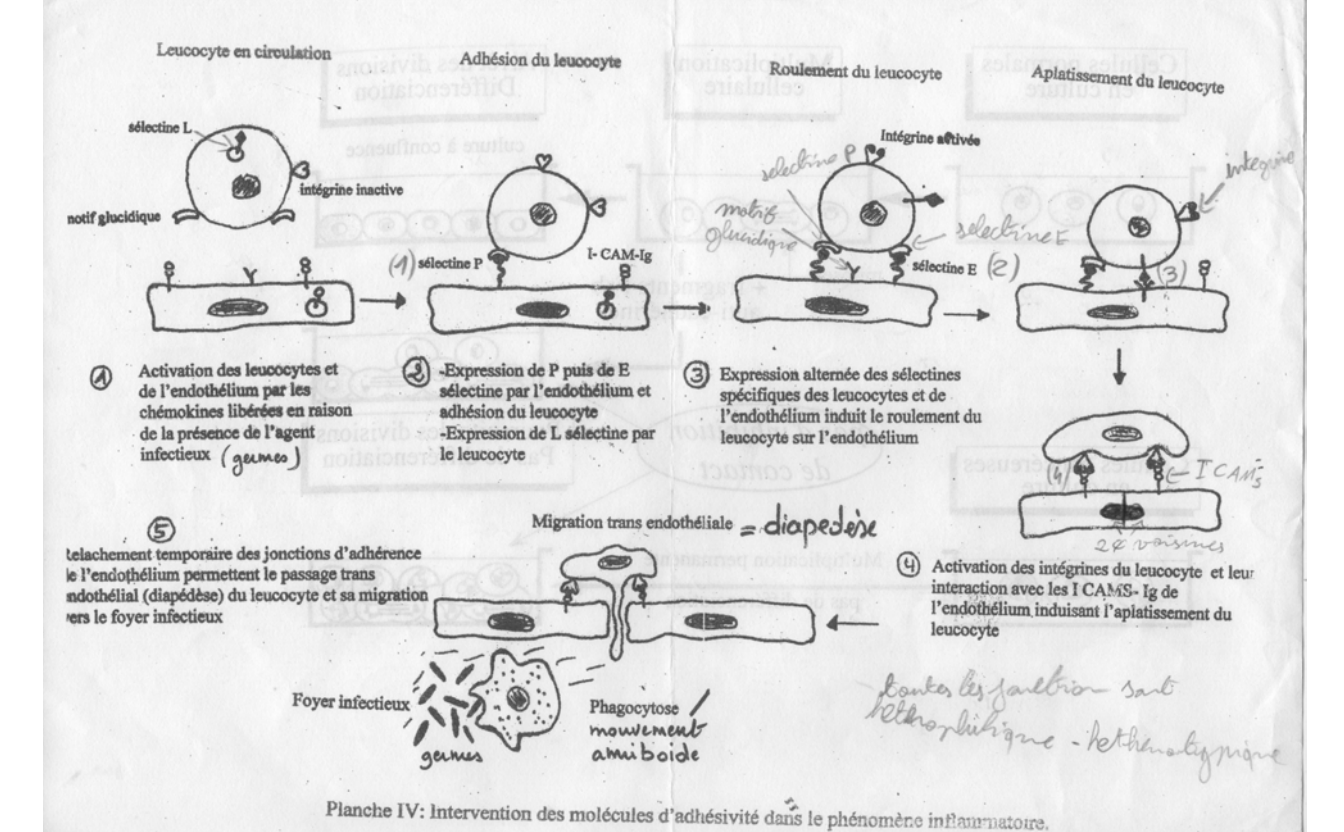


Planche IV: Intervention des molécules d'adhésivité dans le phénomène inflammatoire.

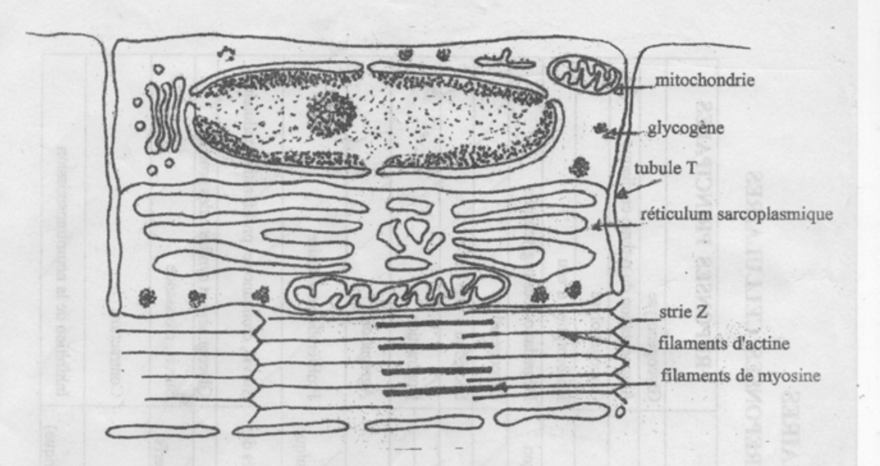
LES RECEPTEURS MEMBRANAIRES

Définition	Les récepteurs membranaires correspondent à des protéines ou glycoprotéines transmembranaires reconnaissant des molécules signal de nature variable.		
Classes	GPCR = Récepteurs couplés aux protéines G	RECEPTEURS ENZYMES CATALYTIQUES	RECEPTEURS CANAUX
Signaux (ligands mol. informatives, 1[er] messagers)	Lumière ; odeurs ; ions ; acides aminés et dérivés ; Neurotransmetteurs (Na, Adréaline , Ach..) ; Hormones (Vasopressine..) ; Facteurs lutéiniques (LH, FSH)	Facteurs de croissance (PDGF, NGF…) Hormones polypeptidiques (Insuline…)	Neurotransmetteurs (Acétylcholine , GABA : inhibiteur des cellules nerveuses glycine….)
Ultrastructure du récepteur	-Extrémité N terminale extracellulaire (glycopeptide glycosylé) longue pour LH et FSH, courte pour Adrénaline, Na et Ach. -7 domaines transmembranaires. -Extrémité C terminale intracellulaire (polypeptide) ***Schéma 22 p 65***	- Extrémité N terminale glycosylée - 1 domaine transmembranaire - Extrémité C terminale intracellulaire à activité enzymatique ***(nouvelle planche)*** **Rq : Récepteur Insuline est dimérique**	Multimérique Chaque monomère possède : - Extrémité N terminale extracellulaire - 4 domaines transmembranaires - Extrémité C terminale intra ou extra cel.
Cellules cibles	Exemple : C. musculaire squelettique / C rénale	Ex : Hépatocyte	Plaque motrice : contact cellules nerveuse / cellule musculaire
Mode d'activation	*Voie de l'adényl cyclase dans la C. musculaire squelettique:* - Fixation du ligand Adrénaline (1[er] messager) sur son récepteur spécifique adrénergique - Activation de l'adényl cyclase (Effecteur I[re]) par Gα/Gs GTP (***Voir cycle protéine G p 87 et texte page 64***) - Production d'AMPc (second messager) - Activation des protéines kinases ou PKA (Effecteur II[re]) de la glycogénolyse ***(Schéma 24 p86)*** - Dégradation du glycogène / glycogénolyse= Réponse cellul Ex : Pour C. rénale la vasopressine régule l'activation des AQP Pour C. hépatique la vasopressine régule la glycogénolyse.	- Fixation du ligand : 2 molécules d'Insuline - Autophosphorylation du récepteur dans son domaine cytosolique (4 sites) - Diffusion vers les puits recouverts de clathrine - Endocytose par récepteur dépendant de la clathrine (récepteurs + insuline = internalisation) - Phosphorylation des protéines cytosoliques (enzymes de la glycogénèse) du métabolisme du glucose - Glycogénèse (synthèse de glycogène) = Réponse cellulaire **En parallèle :** -Fusion de la vésicule épineuse (recouverte) avec un endosome après perte de clathrine -Hydrolyse totale de l'insuline (insulinase) et des récepteurs dans l'endosome par les hydrolases acides sinon recyclage de ces derniers par exocytose si leur fonctionnalité est maintenue. ***(Nouvelle planche page 68)***	- Fixation du ligand (Ach) sur le récepteur nicotinique membranaire musculaire post synaptique - Activation des canaux ioniques Na^+ régulé par l'Acétylcholine : entrée de Na^+ et sortie de K^+ - Activation des canaux Na^+ voltage dépendants : entrée de Na^+ supplémentaire - Propagation de l'onde de dépolymérisation jusqu'aux membranes du Réticulum Sarcoplasmique (REL) - Libération du Ca^{++} - Activation des kinases de la glycogénolyse - Réponse cellulaire = Contraction musculaire ***(Planche II p 88)***

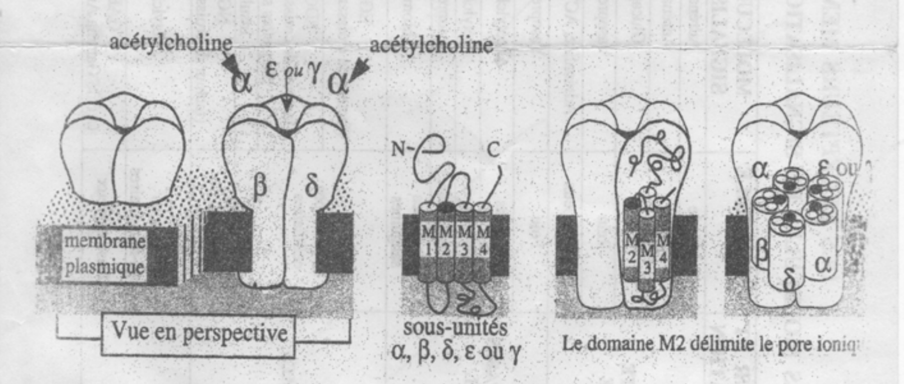
LES RECEPTEURS MEMBRANAIRES

QUELQUES MOLECULES DE SIGNALISATION ET REPONSES CELLULAIRES

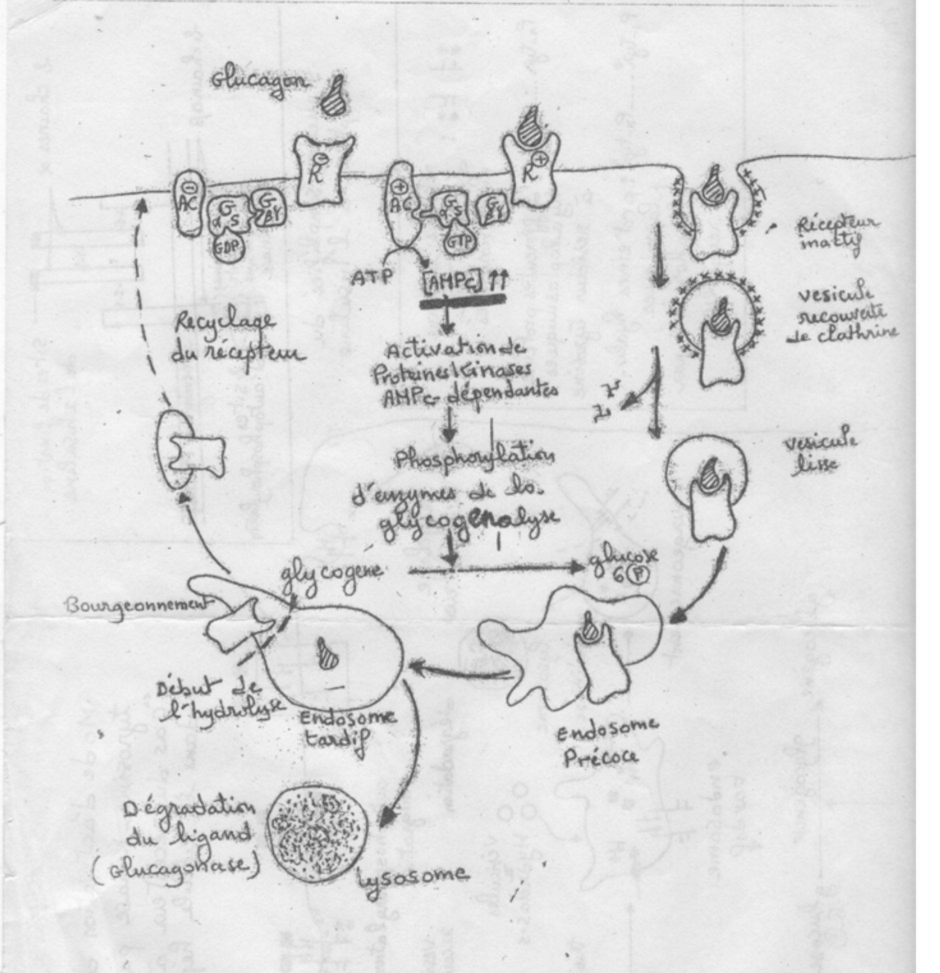
TYPE DE RECEPTEUR ET VOIE DE SIGNALISATION		TISSU CIBLE	MOLECULES DE SIGNALISATION	REPONSES PRINCIPALES
GPCR	**ADENYLATE CYCLASE (AMPc)**	Muscle	Adrénaline	Glycogénolyse
		Cœur	Adrénaline	Augmentation du rythme cardiaque
		Foie	Glucagon	Glycogénolyse
		Rein	Vasopressine	Réabsorption d'eau
		Tissu adipeux	Adrénaline, ACTH, glucagon	Dégradation des triglycérides
	PHOSPHOLIPASES INOSITOL	Foie	Vasopressine	Glycogénolyse
		Pancréas	Acétylcholine	Sécrétion d'amylase
		Muscles lisses	Acétylcholine	Contraction
		Paroi vasculaires	Vasopressine	
		Plaquettes sanguines	Thrombine	Agrégation
RECEPTEURS ENZYMES CATALYTIQUES		Divers types cellulaires	EGF (facteur de croissance épidermique)	Prolifération cellulaire
			PDGF (facteurs de croissance dérivés des plaquettes sanguines)	Survie, croissance et prolifération cellulaire
			Insuline	Glycogénèse et synthèse des protéines
		Neurones	NGF (facteur de croissance des nerfs)	Survie, croissance
RECEPTEURS CANAUX		Jonctions neuro-musculaires	Acétylcholine	Contraction
		Tissu nerveux	GABA (Acide Gamma Amino Butyrique)	Inhibition de la neurotransmission



Ultrastructure d'une portion de cellule musculaire squelettique montrant les éléments impliqués dans la contraction.

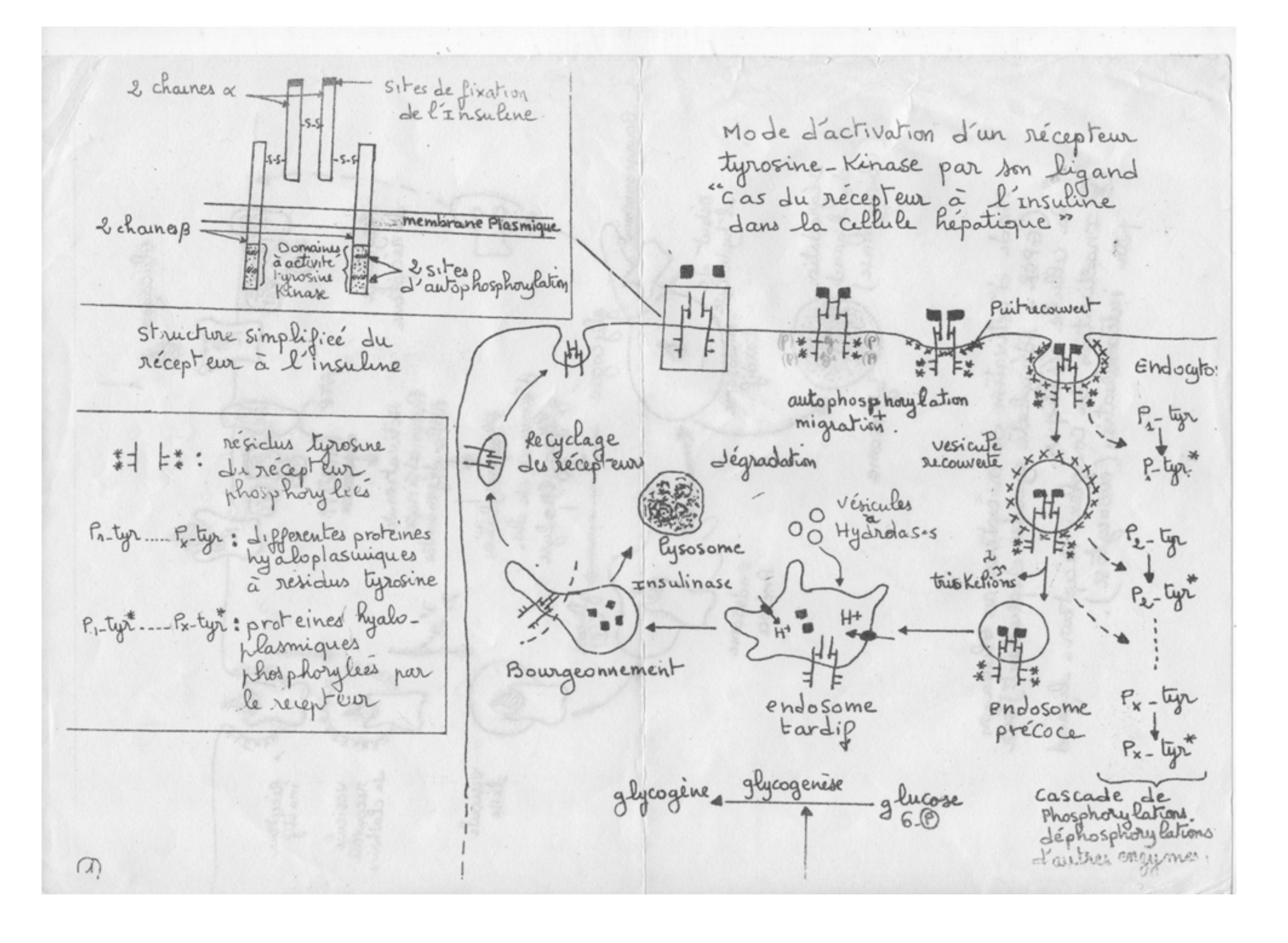


Structure moléculaire du récepteur nicotinique à l'ACh



Mode d'activation du récepteur au Glucagon (GPCR - Adénylate cyclase dépendant) sur la cellule hépatique.

(*) Inactivation du complexe récepteur - ligand par internalisation (endocytose).



2 chaines α
sites de fixation de l'Insuline
S-S
2 chaines β
membrane Plasmique
Domaines à activité tyrosine Kinase
2 sites d'autophosphorylation
structure simplifiée du récepteur à l'insuline
Mode d'activation d'un récepteur tyrosine-Kinase par son ligand "cas du récepteur à l'insuline dans la cellule hépatique"
résidus tyrosine du récepteur phosphorylés
P1-tyr ..... Px-tyr : differentes proteines hyaloplasmiques à residus tyrosine
P1-tyr* .... Px-tyr* : proteines hyaloplasmiques phosphorylées par le recepteur
Puit recouvert
autophosphorylation + migration
Endocytose
P1-tyr
P1-tyr*
vesicule recouverte
Recyclage des récepteurs
dégradation
lysosome
Vésicules à Hydrolases
Insulinase
triskelions
P2-tyr
P2-tyr*
H+
Bourgeonnement
endosome tardif
endosome précoce
Px-tyr
Px-tyr*
Cascade de Phosphorylations déphosphorylations d'autres enzymes
glycogène
glycogenèse
glucose 6-P
(1)